

CARDIOPATIA ISQUEMICA

La CI es la denominación genérica de un grupo de síndromes íntimamente relacionados que producen *isquemia* miocárdica, es decir, un desequilibrio entre el aporte (riego sanguíneo) y las demandas de sangre oxigenada por el corazón. La isquemia se caracteriza no sólo por el déficit de oxígeno, sino también por una menor disponibilidad de nutrientes y una eliminación insuficiente de los metabolitos de desecho. La hipoxemia sola (es decir, el transporte disminuido de oxígeno por la sangre), desencadenada por una cardiopatía congénita cianótica, una anemia intensa o una neuropatía avanzada, es menos nociva que la isquemia, porque en la hipoxemia se mantiene el riego sanguíneo y también, por tanto, el aporte de sustratos metabólicos y la eliminación de los residuos.

En más del 90 % de los casos, la causa de la isquemia miocárdica es la disminución del riego coronario debido a obstrucción aterosclerótica de las arterias coronarias. Por tanto, es frecuente llamar a la CI *coronariopatía* o *cardiopatía coronaria*. En la mayoría de los casos, hay un largo período (decenios) de aterosclerosis coronaria silenciosa y lentamente progresiva antes de que los trastornos se manifiesten. *Así pues, los síndromes de la CI son solamente las manifestaciones tardías de una aterosclerosis coronaria que, probablemente, comenzaron durante la infancia o la adolescencia.*

Ciertos procesos agravan la isquemia al aumentar las exigencias de energía por parte del corazón (p. ej., en la hipertrofia), el descenso de la presión arterial (p. ej., en el shock) o la hipoxemia. Es más, la elevación de la frecuencia cardíaca no sólo incrementa las demandas al aumentar el número de contracciones por unidad de tiempo, sino que además disminuye el riego sanguíneo al abreviar la duración de la diástole (que es cuando se produce la perfusión coronaria) con respecto a la sístole.

El riesgo de que una persona presente una CI manifiesta depende en parte del número, distribución e intensidad de las estrecheces causadas por las placas ateroscleróticas. Con todo, las manifestaciones clínicas de la CI son poco previsibles partiendo de estas observaciones anatómicas. Es más, existe una extraordinaria variación en la forma de expresión de la enfermedad: desde el anciano que padece una aterosclerosis coronaria intensa y que nunca ha tenido síntomas, hasta el adulto joven previamente asintomático a quien una moderada obstrucción coronaria le lleva inesperadamente a consultar a causa de un infarto agudo de miocardio (IM) o que sufre una muerte cardíaca súbita. Las razones de la heterogeneidad de este proceso son complejas. Sin embargo, el comienzo frecuentemente brusco y variable depende en gran parte del sustrato anatomopatológico de los llamados síndromes coronarios agudos de la CI (que son la angina inestable, el IM agudo y, para lo que nos interesa, dada su base fisiopatológica a menudo muy parecida, la muerte súbita), sustrato que depende de la imprevisible y brusca transformación de una placa aterosclerótica estable en una lesión aterotrombótica inestable y potencialmente amenazadora para la vida, que sufre erosión superficial, ulceración, fisurización, rotura o hemorragia profunda, y a menudo una trombosis sobreañadida. En aras de la sencillez, esta serie de cambios de las lesiones ateroscleróticas se llama *rotura o cambio brusco de la placa*. Pero, en general, las manifestaciones clínicas de la CI pueden dividirse en cuatro síndromes:

- *IM*, la forma más importante de CI, en el que la duración e intensidad de la isquemia es suficiente para producir la muerte del músculo cardíaco.
- *Angina de pecho*, de la que existen tres variedades: angina estable, angina de Prinzmetal y angina inestable (esta última es la más peligrosa, pues suele preceder a un IM).
- *Cardiopatía isquémica crónica* con insuficiencia cardíaca.
- *Muerte súbita cardíaca*.

Epidemiología. La CI, en sus distintas formas, es la primera causa de muerte en ambos sexos en EE.UU. y otros países industrializados. Cada año fallecen por CI casi 500.000 estadounidenses. Por impresionantes que

sean estos datos, son mejores que los que predominaron hace algunos decenios. Desde 1980, la mortalidad global por CI ha descendido en EE.UU. en cerca de un tercio, debido a: 1) *la prevención* lograda al eliminar los factores de riesgo, como fumar, elevación del colesterol en sangre, la hipertensión arterial y la vida sedentaria y 2) *los progresos terapéuticos* entre ellos nuevos medicamentos, unidades de cuidados coronarios, trombolisis del IM, angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), endoprótesis (*stent*) intravasculares, cirugía de derivación coronaria y tratamiento más correcto de las arritmias. Para reducir más los riesgos quizá sea necesario el mantenimiento de una glicemia normal en los diabéticos, el tratamiento sustitutivo con estrógenos después de la menopausia, el descenso de los lípidos y el empleo de antioxidantes, y la profilaxis con aspirina de los varones de mediana edad. Sin embargo, las tasas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares siguen elevándose actualmente en EE.UU. y en todo el mundo.

Patogenia. El factor dominante en la etiología de los síndromes de la CI es la disminución relativa del riego coronario con respecto a las demandas del miocardio, debida en gran parte a una compleja interacción entre un estrechamiento aterosclerótico fijo de las arterias coronarias epicárdicas, la trombosis intraluminal superpuesta a una placa aterosclerótica rota, la agregación plaquetaria y el espasmo. A continuación, se detallan estos factores y sus interacciones.

Papel de la obstrucción coronaria fija. Más del 90 % de los pacientes con CI tienen aterosclerosis coronaria, que compromete el riego sanguíneo (obstrucciones *fijas*). La mayoría, aunque no todos, tiene una o más lesiones que producen una reducción del 75 %, como mínimo, de la superficie de sección de una por lo menos de las arterias epicárdicas principales, un umbral de obstrucción donde el aumento del flujo coronario proporcionado por la vasodilatación compensadora ya no basta para cubrir ni siquiera un aumento moderado de las demandas del miocardio.

Aunque puede estar afectado únicamente un tronco coronario epicárdico principal, es más frecuente la lesión de dos vasos o de los tres: LAD, LCX y RCA. Las placas estenosantes de importancia clínica pueden situarse en cualquier punto de estos vasos, pero predominan en los primeros centímetros de la LAD y la LCX y a lo largo de la RCA. A veces, las principales ramas epicárdicas secundarias también están afectadas (es decir, las ramas diagonales de la LAD, las ramas marginales obtusas de la LCX, o la rama descendente posterior de la RCA, aunque la aterosclerosis de las ramas intramurales es rara). *No obstante, el comienzo de los síntomas y el pronóstico dependen no sólo de la extensión e intensidad de la lesión anatómica fija y crónica, sino también y sobre todo de los cambios dinámicos que experimenta la morfología de la placa coronaria.*

Importancia del cambio brusco de la placa. En la mayoría de los pacientes, la isquemia coronaria que subyace en los síndromes coronarios agudos (angina inestable, IM agudo y [en muchos casos] la muerte cardíaca brusca) es desencadenada por un cambio brusco de la placa, seguido de trombosis (Figura). *El fenómeno iniciador es casi siempre la rotura de placas preexistentes que son sólo parcialmente estenosantes, junto con:*

- *Hemorragia en el seno del ateroma*, que aumenta su volumen.
- *Rotura o fisurización*, que deja al descubierto los constituyentes sumamente trombógenos de la placa.
- *Erosión o ulceración*, que pone en contacto a la membrana basal subendotelial trombogénica con la sangre.

Aunque los factores que desencadenan estas alteraciones agudas de la morfología de la placa son dudosos, la rotura implica una incapacidad de la placa para resistir a los estrés mecánicos excesivos. Quizá sean importantes algunos factores extrínsecos e intrínsecos. Los estímulos adrenérgicos pueden acentuar los estrés físicos que sufre la placa a consecuencia de la hipertensión arterial o de un vasoespasmo local. Los estímulos adrenérgicos asociados al despertar favorecen una acusada periodicidad circadiana cuando comienza el IM agudo, cuya máxima incidencia entre las 6 de la mañana y las 12 de mediodía coincide con un ascenso, en oleada, de la presión arterial e, inmediatamente después, con una reactividad plaquetaria más intensa. La aspirina, un fármaco que se sabe que interfiere la función plaquetaria, reduce la mayor incidencia matutina del

IM agudo. Curiosamente, el inesperado aumento de individuos que sufrieron muerte súbita cardíaca durante el terremoto de 1994 en Northridge (Los Ángeles) se ha atribuido a los estímulos adrenérgicos relacionados con el estrés emocional.

La estructura y composición de la placa son dinámicas y pueden favorecer la tendencia a romperse. Las lesiones rotas tienen típicamente una morfología claramente excéntrica (la placa no rodea la circunferencia del vaso de modo uniforme), y un gran núcleo central blando de residuos necróticos y lípidos, abundantes macrófagos y sólo una fina envoltura fibrosa. La degradación del colágeno, que es el principal componente de la envoltura fibrosa, puede ser un factor importante que favorezca la rotura de la placa. La rotura supone la intervención de las metaloproteinasas expresadas por los macrófagos en el ateroma. Es más, a menudo existen fisuras en la unión entre la envoltura fibrosa y el segmento arterial inmediato normal que no contiene placa, un lugar donde se producen los máximos estrés mecánicos inducidos por el flujo sanguíneo dentro de la placa.

Se sabe ahora que la lesión previa responsable del IM y otros síndromes coronarios agudos no suele ser una lesión muy estenótica ni importante hemodinámicamente antes de que aparezcan los cambios bruscos de la placa. Las lesiones más peligrosas son las estenosis moderadas (del 50 al 75 %) y los ateromas ricos en lípidos, incapaces por sí mismos de provocar una angina estable antes de romperse. Por tanto, muchos adultos actualmente asintomáticos del mundo industrial soportan un riesgo real, aunque imprevisible, de sufrir un accidente coronario catastrófico. Esta afirmación se apoya en algunos datos inquietantes. Primero, un ateroma de tamaño moderado tiene con frecuencia una morfología compleja, con un núcleo blando bien desarrollado capaz de romperse. Segundo, las placas que producen una obstrucción suficiente para reducir el flujo intensamente sólo son capaces de soportar estrés mecánicos igualmente disminuidos en sus paredes, convirtiendo la rotura en un fenómeno más probable. Tercero, las oclusiones intensas pero de desarrollo lento estimulan la formación de vasos colaterales capaces de proteger contra el infarto. Finalmente, la isquemia miocárdica repetida pero no mortal puede tener un papel protector frente al infarto por algún mecanismo (llamado de *preacondicionamiento*, véase más adelante) que todavía no conocemos.

Se han reunido pruebas que indican que la rotura de la placa y las consiguientes agregación plaquetaria y trombosis intraluminal son complicaciones frecuentes, repetidas, y a menudo silenciosas del ateroma. Además, la curación sin síntomas de las placas rotas y de la trombosis sobreañadida es un importante mecanismo favorecedor del crecimiento de las lesiones ateroscleróticas.

Importancia del trombo coronario. Como ya se mencionó, la trombosis parcial o completa que acompaña a la rotura de una placa es esencial en la patogenia de los síndromes coronarios agudos. En el IM transmural agudo, el trombo sobreañadido a una placa previa, pero sólo parcialmente estenosante, lo ha convertido en una masa totalmente obstructiva (véase más adelante el estudio del infarto transmural frente al infarto subendocárdico). En cambio, en la angina inestable, en el infarto subendocárdico agudo, o en la muerte súbita cardíaca, la obstrucción de la luz por el trombo suele ser incompleta. Además, en la angina inestable existe una relación temporal entre el dolor torácico y la formación, en la circulación coronaria, de tromboxano A₂ y de otros factores plaquetarios, sugiriendo que estos mediadores se encuentran en los sitios de rotura de la placa y de trombosis mural transitoria dispuestos a acentuar la agregación plaquetaria y la vasoconstricción. Existen factores ajenos a las plaquetas que aumentan el poder trombótico, como el fibrinógeno en concentraciones elevadas, la disminución del inhibidor I del activador del plasminógeno (un inhibidor de la fibrinólisis) y los niveles elevados de lipoproteína (a) (una forma de lipoproteínas de baja densidad que inhibe la fibrinólisis).

El trombo mural también puede causar embolias. En la necropsia de los pacientes que padecieron angina inestable pueden encontrarse microinfartos o pequeños fragmentos de material trombótico en la circulación intramiocárdica distal. Finalmente, el trombo es un potente activador de numerosas señales relacionadas con el crecimiento de las fibras musculares lisas que puede favorecer al aumento de tamaño de las lesiones ateroscleróticas.

Papel de la vasoconstricción. La vasoconstricción compromete el tamaño de la luz y es capaz de incrementar las fuerzas mecánicas locales que favorecen la rotura de la placa. En las lesiones de ateroma, la vasoconstricción es estimulada por: 1) los agonistas adrenérgicos circulantes, 2) la cantidad de plaquetas liberadas localmente, 3) la menor secreción de factores de relajación de las células endoteliales (p. ej., óxido nítrico) con respecto a los factores de constricción vascular (p. ej., la endotelina), debido al trastorno funcional del endotelio que se asocia al ateroma, y posiblemente 4) los mediadores liberados por las células inflamatorias perivasculares (p. ej., los mastocitos).

En resumen, los síndromes coronarios agudos (IM agudo, angina inestable y, a menudo, la muerte súbita) tienen la misma base fisiopatológica: la rotura de una placa aterosclerótica de las coronarias acompañada de la formación de un trombo intraluminal de plaquetas-fibrina. La angina estable se debe a unas demandas de oxígeno por el miocardio que superan la capacidad de unas arterias coronarias muy estenosadas para atenderlas, pero no suele asociarse a la rotura de una placa. La angina inestable aparece tras un cambio brusco de la morfología de la placa, que provoca un trombo mural o una agregación plaquetaria parcialmente oclusivas, y una vasoconstricción que da lugar a descensos acusados pero transitorios del riego coronario. En algunos casos aparecen microinfartos distales secundarios a tromboembolias. En el IM, el cambio brusco de la placa provoca una oclusión trombótica completa. Finalmente, la muerte súbita suele deberse a una lesión coronaria donde la placa rota y, a menudo, un trombo parcial producen isquemia miocárdica regional seguida de una arritmia ventricular mortal.

ANGINA DE PECHO

*La angina de pecho es una manifestación compleja de la CI caracterizada por crisis paroxísticas, habitualmente repetidas, de dolor o molestia torácica subesternal o precordial (variablemente descrita como constrictiva, opresiva, sofocante o incisiva) causada por una isquemia miocárdica transitoria (de 15 segundos a 15 minutos de duración) que no llega a provocar la necrosis celular característica del infarto. Hay tres clases, parcialmente coincidentes, de angina de pecho: 1) la angina estable o típica. 2) la angina de Prinzmetal o variante, y 3) la angina inestable o *in crescendo*. Las tres se deben a diversas combinaciones de mayor demanda miocárdica y menor perfusión miocárdica, como consecuencia de placas estenosantes fijas, placas rotas, vasoespasmo, trombosis, agregación plaquetaria y embolias. Además, cada vez se sabe con más claridad que no todos los accidentes isquémicos son percibidos por los pacientes, aunque esos accidentes tengan implicaciones pronósticas desfavorables (isquemia silenciosa).*

La angina estable, la forma más frecuente y llamada por ello angina de pecho típica, parece deberse a una reducción del riego coronario hasta un nivel crítico como consecuencia de una aterosclerosis crónica y estenosante de las coronarias; el corazón se vuelve vulnerable a cualquier nueva isquemia cada vez que aumentan las demandas, como las producidas por el ejercicio físico, la excitación emocional y cualquier otro factor que aumente el trabajo cardíaco. La angina de pecho típica suele aliviarse con el reposo (que disminuye las demandas) o la nitroglicerina, un potente vasodilatador (pues aunque las coronarias suelen estar dilatadas al máximo por factores reguladores intrínsecos, también reduce el trabajo cardíaco al producir vasodilatación periférica). En casos especiales, el vasoespasmo local puede contribuir al desequilibrio entre aporte y demandas.

La angina variante de Prinzmetal es una forma poco frecuente de angina episódica que aparece en reposo: se ha comprobado que se debe a un espasmo coronario. El segmento ST suele estar elevado en el electrocardiograma (ECG), y es un signo de isquemia transmural. Aunque las personas con esta forma de angina pueden tener una aterosclerosis coronaria bastante significativa, las crisis anginosas no están relacionadas con la actividad física, con la frecuencia cardíaca ni con la tensión arterial. En general, la angina de Prinzmetal responde rápidamente a los vasodilatadores como la nitroglicerina, y a los calcioantagonistas.

*La angina inestable o *in crescendo* se refiere a un tipo de dolor que aparece con una frecuencia cada vez mayor, es desencadenada por esfuerzos cada vez menos intensos, ocurre a menudo en reposo y tiende a ser de*

mayor duración. Como se señaló antes, *en la mayoría de los pacientes, la angina inestable se debe a la rotura de una placa aterosclerótica con trombosis parcial (mural) sobreañadida y, posiblemente, a embolia o a espasmo (o a ambos)*. Aunque es poco probable que la isquemia de la angina inestable sea capaz de causar un infarto clínicamente detectable, la angina inestable es un anuncio de un próximo IM agudo en muchos pacientes. Por tanto, este síndrome se llama a veces angina preinfarto. Dentro del espectro de la CI, la angina inestable ocupa una situación intermedia entre la angina estable, por un lado, y el IM, por otro.

INFARTO DE MIOCARDIO

El IM, conocido también como ataque al corazón es, con mucha diferencia, la forma más importante de CI y la primera causa de muerte en EE.UU. y en los países industrializados. En EE.UU., alrededor de 1.5 millones de personas sufren al año un IM, y un tercio aproximadamente de ellos muere. Al menos 250.000 personas mueren cada año de un ataque al corazón antes de llegar al hospital.

Infarto transmural e infarto subendocárdico. La mayoría de los infartos de miocardio son *transmurales*, en los que la necrosis isquémica afecta a todo o casi todo el espesor de la pared ventricular, siguiendo la distribución de una arteria coronaria. Este tipo de infarto suele asociarse a una aterosclerosis coronaria crónica, a cambios bruscos de la placa y a una trombosis totalmente obstructiva sobreañadida (como se señaló anteriormente). En cambio, un *infarto subendocárdico (no transmural)* es un área de necrosis isquémica que sólo afecta al tercio o, como mucho, a la mitad Interna de la pared ventricular, y que se extiende lateralmente más allá del territorio irrigado por una sola arteria coronaria. Como se indicó antes, la zona subendocárdica es normalmente la región del miocardio menos perfundida y, por tanto, la más vulnerable a cualquier reducción del flujo coronario. En la mayoría de los infartos subendocárdicos hay una aterosclerosis coronaria difusamente estenosante y una disminución del flujo coronario, pero *no hay* rotura de placa *ni* trombosis sobreañadida. Ahora bien, estas dos clases de infarto están muy relacionadas porque, en los modelos experimentales, el infarto transmural comienza por una zona de necrosis subendocárdica que poco a poco engloba a todo el espesor de la pared ventricular (véase más adelante). Por tanto, el infarto subendocárdico puede aparecer como consecuencia de la rotura de una placa e ir seguido de un trombo coronario, que llega a lisarse antes de que la necrosis miocárdica se extienda y abarque a casi todo el espesor de la pared. Sin embargo, los infartos subendocárdicos también pueden deberse a un descenso suficientemente intenso y prolongado de la presión arterial, como en el shock; en los casos de hipotensión global, los infartos subendocárdicos resultantes suelen ser circunferenciales, más que limitados al territorio regado por una sola de las principales arterias coronarias.

Incidencia y factores de riesgo. Los factores de riesgo de la aterosclerosis, causa principal de la CI en general, se estudian con detalle en el Capítulo 12 y no se repetirán aquí. *El IM puede aparecer prácticamente a cualquier edad, pero su frecuencia aumenta progresivamente con la edad y cuando existen factores predisponentes a la aterosclerosis*, como la hipertensión, tabaquismo, diabetes mellitus, hipercolesterolemia familiar y otras causas de hiperlipoproteinemia. Casi el 10 % de los infartos de miocardio se producen en personas menores de 40 años, y un 45 % en menores de 65 años. Ambas razas, blanca y negra, se afectan por igual. A lo largo de toda la vida, los varones soportan un riesgo considerablemente mayor de IM que las mujeres, diferencia que disminuye progresivamente en la edad avanzada. *Las mujeres están notablemente protegidas frente al IM durante su vida fértil, salvo en el caso de que tengan algún proceso que favorezca la aterogénesis*. El descenso de los estrógenos después de la menopausia favorece posiblemente el desarrollo rápido de las coronariopatías. Hay pruebas epidemiológicas muy sugestivas de que la hormonoterapia de sustitución después de la menopausia protege a las mujeres del IM gracias a una corrección favorable de los factores de riesgo, si bien esto se acompaña de un ligero aumento del riesgo del cáncer de mama y de endometrio.

Patogenia. A continuación, se expondrán la base y las consecuencias de la isquemia miocárdica, especialmente la relacionada con el infarto transmural.

Oclusión coronaria. En casi todos los infartos transmurales agudos, se ha producido una interacción dinámica de algunos o todos los factores siguientes: aterosclerosis coronaria intensa, cambio brusco de la placa ateromatosa (p. ej., rotura) activación sobreañadida de las plaquetas, trombosis y vasoespasmo, finalizando todo ello en la formación de un trombo coronario oclusivo superpuesto a una placa rota. Además, la situación puede empeorar si aumentan las demandas miocárdicas (como en la hipertrofia o la taquicardia) o si hay compromiso hemodinámico (como al descender la presión arterial). A veces, la circulación colateral permite que siga llegando sangre a las zonas isquémicas por alguna rama apenas obstruida del árbol coronario, esquivando el sitio de la obstrucción y protegiendo así al individuo de las consecuencias de una oclusión coronaria aguda. En los casos típicos de IM, se puede invocar la siguiente secuencia de acontecimientos:

- *El primer fenómeno es un cambio morfológico brusco de la placa ateromatosa (es decir, la rotura), que se manifiesta por hemorragia dentro de la placa, erosión o ulceración, o por rotura o fisurización.*
- *Al quedar al descubierto el colágeno subendotelial y el contenido de la placa necrosada, se produce adhesión, agregación, activación y liberación de potentes factores agregantes de las plaquetas, como el tromboxano A₂, serotonina y factores plaquetarios 3 y 4; se estimula el vasoespasmo.*
- *Otros mediadores activan la vía extrínseca de la coagulación y aumentan el tamaño del trombo.*
- *Con frecuencia, el trombo evoluciona y, en cuestión de minutos, obstruye totalmente la luz del vaso coronario responsable.*

Las pruebas que sostienen esta sucesión de hechos son convincentes y proceden de: 1) los estudios de necropsias de pacientes fallecidos de IM agudo, 2) las angiografías demostrativas de la elevada frecuencia de la oclusión trombótica poco después del IM, 3) la elevada eficacia de la trombólisis y la angioplastia primaria, así como la demostración de lesiones ateroscleróticas residuales rotas en las angiografías realizadas después de la trombólisis. Aunque una angiografía coronaria practicada en las 4 horas siguientes al comienzo de un IM evidente descubre una arteria coronaria trombosada en casi el 90 % de los casos, este dato se encuentra sólo en un 60 % aproximadamente cuando la angiografía se realiza 12 a 24 horas después del comienzo. Por tanto, algunas oclusiones al menos parece que desaparecen espontáneamente con el paso del tiempo, bien por lisis del trombo, o bien por cese del espasmo, o por ambas cosas. Una lisis espontánea ocurrida más allá de algunas horas después de iniciarse un IM es incapaz de salvar una parte sustancial del miocardio funcionalmente útil.

En un 10 % aproximadamente de los casos, el IM transmural agudo no se acompaña de trombosis de la placa aterosclerótica favorecida por la rotura. Pueden intervenir entonces otros mecanismos, como los siguientes:

- *Vasoespasmo:* aislado, intenso y bastante prolongado, con o sin aterosclerosis coronaria, y acompañado quizá de agregación plaquetaria.
- *Embolia:* procedente de la aurícula izquierda y asociada a fibrilación auricular, causada por un trombo mural del hemicardio izquierdo, una endocarditis vegetante, o bien una *embolia paradójica* procedente del hemicardio derecho o de las venas periféricas, que pasa a la circulación general a través de un agujero oval permeable, para acabar en una oclusión coronaria.
- *Inexplicable:* en dos tercios aproximadamente de estos casos no hay signos angiográficos de obstrucción de las coronarias. A veces esto puede deberse a enfermedades raras de los pequeños vasos coronarios intramurales, a afecciones hematológicas como las hemoglobinopatías, y a otros procesos.

Respuesta del miocardio. El resultado final de la obstrucción coronaria es la pérdida del riego sanguíneo esencial para el miocardio, lo que va seguido de profundas consecuencias funcionales, bioquímicas y morfológicas. La oclusión de una arteria coronaria principal da lugar a isquemia y posiblemente a la muerte celular de toda la región anatómica irrigada por esa arteria (llamada área de riesgo), que es más acusada en la región subendocárdica. El pronóstico depende en gran parte de la intensidad y duración del déficit del riego.

La primera consecuencia bioquímica importante de la isquemia miocárdica es la interrupción de la glicolisis aerobia (y el comienzo, por tanto, de la glicocólisis anaerobia) en cuestión de segundos, dando lugar a una

producción insuficiente de los fosfatos de alta energía (como el fosfato de creatina y el trifosfato de adenosina [ATP]), y a la acumulación de productos de degradación potencialmente nocivos (p. ej., ácido láctico). Como la función miocárdica es sumamente sensible a la isquemia intensa, en los 60 segundos siguientes al comienzo de la misma se produce un descenso acusado de la contractilidad capaz de desencadenar una insuficiencia cardíaca aguda. Pocos minutos después de iniciarse la isquemia también se producen cambios ultraestructurales (p. ej., relajación de miofibrillas, agotamiento del glucógeno, hinchazón mitocondrial y celular). Pero estos primeros cambios son potencialmente reversibles, y la muerte celular no es inmediata. Como se ha demostrado experimentalmente en el perro, sólo una isquemia intensa de 20 a 40 minutos o más de duración produce lesiones irreversibles (necrosis) de algunos miocitos cardíacos. Los signos ultraestructurales de lesión irreversible de los miocitos (defectos estructurales primarios de la membrana sarcolémica) aparecen al cabo de 10 a 40 minutos en el miocardio sometido a una isquemia intensa (con un riego sanguíneo del 10 % o menos de lo normal). Entonces aparecen lesiones de la microcirculación.

El IM agudo clásico con lesión extensa se produce cuando el riego sanguíneo del miocardio desciende muy por debajo de sus necesidades durante un intervalo prolongado (de horas generalmente), causando una isquemia intensa y duradera y una pérdida permanente de su capacidad funcional debida a la muerte celular (por necrosis de coagulación habitualmente). En cambio, si el aporte de sangre al miocardio se restablece (la llamada reperfusión) tras breves períodos de falta de riego (menos de 20 minutos en un miocardio sometido a la isquemia más intensa), generalmente no se produce pérdida de la viabilidad celular. Así se explica que el diagnóstico precoz, del IM agudo, al permitir un tratamiento precoz, como la trombólisis, y conseguir la reperfusión del área de riesgo, consiga salvar la mayor parte posible del miocardio isquémico, aunque no el miocardio muerto y, en consecuencia, el tamaño del infarto se reduzca al mínimo.

La isquemia miocárdica también favorece las arritmias a través de complejos mecanismos, que en gran parte no conocemos bien. La muerte súbita, una causa destacada de mortalidad de los pacientes con CI, suele deberse a fibrilación ventricular consecutiva a la irritabilidad del miocardio inducida por la isquemia o por un infarto. Curiosamente, los estudios realizados en quienes sobreviven a una muerte súbita demuestran que la mayoría no han tenido un IM agudo; en esos casos, la isquemia debida a una estenosis coronaria crónica e intensa y, en muchos casos, los cambios bruscos de la placa asociados a un trombo minúsculo son los que, supuestamente, provocan directamente la arritmia mortal.

La apoptosis es un componente recientemente aceptado de la lesión celular mortal que sigue a una isquemia miocárdica intensa. Existe apoptosis en el IM humano y experimental. La muerte celular por apoptosis se produce con rapidez después de comenzar la isquemia, y las modernas medidas terapéuticas que inhiben los fenómenos de la apoptosis podrían verosímilmente favorecer la conservación de los miocitos durante la agresión isquémica. Sin embargo, todavía se duda de la importancia relativa que la apoptosis pueda tener a nivel clínico frente a la típica necrosis por coagulación del IM, y del papel que desempeñan la isquemia, la reperfusión y otros factores inductores de la apoptosis, un tema que se encuentra sometido a un análisis riguroso.

En la Figura, se resume la evolución progresiva de la necrosis isquémica del miocardio. La lesión irreversible de los miocitos isquémicos se produce en primer lugar en la zona subendocárdica. Al extenderse la isquemia, se inicia una *línea de avance* de destrucción celular, que se desplaza por el miocardio y que aumenta cada vez más el espesor transmural de la zona afectada por la isquemia. La localización exacta, el tamaño y los rasgos morfológicos específicos del infarto agudo de miocardio dependen de los siguientes factores:

- La localización, intensidad y rapidez de aparición de la obstrucción aterosclerótica de las coronarias.
- La masa del lecho vascular irrigado por los vasos obstruidos.
- La duración de la oclusión.
- Las necesidades metabólicas y de oxígeno del miocardio en riesgo.
- La presencia, lugar e intensidad del espasmo coronario.
- Otros factores, como las alteraciones de la presión arterial, de la frecuencia y del ritmo cardíacos.

En los modelos experimentales, la necrosis alcanza su máxima extensión en 3 a 6 horas, afectando a casi todo el lecho miocárdico en riesgo de isquemia irrigado por la arteria coronaria ocluida. Sin embargo, en el ser humano, el avance de la necrosis tarda más en producirse (posiblemente de 6 a 12 o más horas), porque la circulación colateral coronaria, estimulada a menudo por la isquemia crónica, ha tenido más tiempo para desarrollarse y, por tanto, es más eficaz.

Manifestaciones clínicas. Los pacientes con IM tienen un pulso rápido y débil, y con frecuencia están sudorosos. A menudo hay disnea, debida a deterioro contráctil del miocardio isquémico, que se acompaña de congestión y edema pulmonar. En un 10 a 15 % de los pacientes con IM, el proceso es al principio totalmente asintomático y la enfermedad se descubre sólo tardíamente por los cambios del ECG, que generalmente consisten en ondas Q que no existían antes. Estos IM *silentes* son especialmente frecuentes en los pacientes con diabetes mellitus y en los ancianos. *El estudio de laboratorio* se basa en determinar el paso a la circulación de macromoléculas intracelulares que inevitablemente liberan las células miocárdicas lesionadas a través de la membrana sarcolémica comprometida.

La *creatina cinasa* (CK) es una enzima que está muy concentrada en el cerebro, miocardio y músculos esqueléticos, y se compone de dos dímeros llamados *M* y *B*. La isoenzima CK-MM proviene principalmente del músculo esquelético y del corazón; la CK-BB procede del cerebro, pulmón y otros muchos tejidos; y la CK-MB deriva sobre todo del miocardio, aunque también existen cantidades variables de la forma MB en el músculo esquelético. La actividad total de la CK comienza a elevarse 2 a 4 horas después de comenzar el IM, alcanza su máximo a las 24 horas y vuelve a normalizarse en 72 horas aproximadamente. El valor máximo se acelera en los pacientes que han logrado la reperusión. *La actividad total de la CK es sensible pero no específica*, porque la CK se eleva también en otros procesos, como las lesiones del músculo esquelético. La especificidad aumenta midiendo la fracción CK-MB. La CK-MB se eleva en un plazo de 4 a 8 horas, es máxima a las 18 horas y suele desaparecer a las 48-72 horas. *Si los niveles de CK y de CK-MB no varían en los 2 primeros días de un dolor torácico se puede excluir prácticamente el diagnóstico de IM.* Las isoformas de la CK-MB permiten depurar la precocidad y especificidad diagnóstica del IM. La lacto deshidrogenasa (LDH) es liberada por los miocitos cardíacos que han sufrido una lesión (aunque más tardíamente que la CK), y sus isoenzimas se analizaban antiguamente en este contexto, pero probablemente este análisis será reemplazado por los marcadores cardiospecíficos más recientes que se citan a continuación.

El marcador ideal sería una proteína cardiospecífica abundante que pasara al suero en cantidad proporcional a la extensión de la lesión miocárdica, una vez producida, y que fuera persistente, barata, rápida y fácil de determinar. Las troponinas son proteínas que regulan la contracción del miocardio y el músculo esquelético mediada por el calcio. Normalmente, la troponina I (TnI) y la troponina T (TnT) no se detectan en la sangre periférica, y los genes que codifican estas proteínas musculares y miocárdicas son distintos. Por tanto, las elevaciones séricas de estas proteínas son anormales y las formas muscular y cardíaca pueden distinguirse utilizando anticuerpos específicos, que además permiten realizar análisis inmunológicos cuantitativos. Después de un IM agudo, los niveles de TnI y TnT se elevan al mismo tiempo aproximadamente que los de CK-MB. La sensibilidad diagnóstica de las determinaciones de la troponina cardíaca es similar a la que posee la CK-MB en las primeras etapas. Sin embargo, los valores de troponina permanecen elevados durante 7 a 10 días después del episodio agudo, lo que permite diagnosticar el IM mucho después de que los niveles de CK-MB se hayan normalizado. Hay otros recursos diagnósticos que, como la ecocardiografía (para descubrir las alteraciones regionales de la movilidad de la pared), las técnicas gammagráficas (como la angiografía con radioisótopos para demostrar la morfología de las cámaras cardíacas), la gammagrafía de perfusión (para visualizar la perfusión regional) y la resonancia magnética (para precisar la estructura), permiten obtener a veces más datos anatómicos, bioquímicos y funcionales.

Consecuencias y complicaciones del infarto de miocardio. Se han logrado avances extraordinarios en el pronóstico de los pacientes con IM. Junto al notable descenso de la mortalidad global por CI desde los años 60, la mortalidad intrahospitalaria ha caído desde alrededor del 30 % hasta el 10 al 13 % en la actualidad (y a cerca del 7 % en los tratados enérgicamente con técnicas de reperusión). A pesar de ello, la mitad de las

muertes por IM agudo ocurren en el plazo de 1 hora y esas personas nunca llegan al hospital. Son factores de mal pronóstico: la edad avanzada, el sexo femenino, la diabetes mellitus y el antecedente de un IM anterior. Casi el 75 % de los pacientes presenta alguna complicación después de un IM agudo, como son:

- *Trastornos de la función contráctil.* Los infartos de miocardio producen alteraciones de la función ventricular izquierda, que son proporcionales a su tamaño. Lo más frecuente es que haya cierto grado de insuficiencia ventricular izquierda con hipotensión, congestión pulmonar y trasudación de líquido al intersticio pulmonar, que si empeora produce edema pulmonar y compromiso respiratorio. Un 10 a 15 % de los casos presentan *fallo de la bomba (shock cardiogénico)* después de un IM agudo, lo que suele indicar un gran infarto (mayor del 40 % del ventrículo izquierdo con mucha frecuencia). El shock cardiogénico tiene una mortalidad cercana al 70 % y es responsable de dos tercios de las muertes de los pacientes que llegan al hospital.
- *Arritmias.* Muchos pacientes tienen *trastornos de la conducción o irritabilidad miocárdica* después de un IM, que indudablemente son responsables de muchas muertes súbitas. Las arritmias que acompañan al IM son: bradicardia o taquicardia sinusal, extrasístoles ventriculares o taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o asistolia. Como hay porciones del sistema de conducción AV (haz de His) que están en el miocardio inferoseptal, los infartos de esta región pueden producir también bloqueos cardíacos. La actuación rápida de las unidades móviles y hospitalarias de cuidados coronarios ha conseguido controlar las arritmias posiblemente mortales de muchos pacientes.
- *Rotura del miocardio.* Estas complicaciones son: 1) *rotura de la pared libre ventricular* (lo más frecuente), con hemopericardio y taponamiento cardíaco que suele ser mortal; 2) *rotura del tabique interventricular* (menos frecuente), que produce una comunicación de izquierda a derecha; y 3) *rotura de los músculos papilares* (la menos frecuente), seguida de la aparición brusca de una regurgitación mitral intensa. La rotura de la pared libre puede ocurrir en cualquier momento, pero es más frecuente 3 a 7 días después de comenzar el IM. La rotura incompleta de la pared libre es rara, pero da lugar a la formación de un pseudoaneurisma cuya pared está formada sólo por un trombo.
- *Pericarditis.* Dos a tres días después de un infarto transmural suele aparecer una pericarditis fibrinosa o fibrinohemorrágica, que suele desaparecer con el tiempo. La pericarditis es la manifestación epicárdica de la inflamación del miocardio subyacente.
- *Infarto del ventrículo derecho.* El infarto exclusivo del ventrículo derecho es raro, pero suele acompañar a una lesión isquémica de la parte posterior más próxima del ventrículo izquierdo y el tabique interventricular. Cualquier tipo de infarto del ventrículo derecho puede causar un deterioro funcional grave.
- *Extensión del infarto.* Puede aparecer una nueva necrosis junto al infarto preexistente.
- *Expansión del infarto.* Dada la debilidad del músculo necrosado, la región del infarto puede sufrir distensión, adelgazamiento y dilatación desproporcionadas (especialmente en los infartos anteroseptales) que, a menudo, se asocian a un trombo mural.
- *Trombo mural.* En cualquier infarto, al combinarse el trastorno local de la contractilidad miocárdica (causante de estasis) con la lesión endocárdica (que genera una superficie trombogénica), se favorece la aparición de *trombosis mural* y de posibles *tromboembolias*.
- *Aneurisma ventricular.* Es una complicación tardía, debida casi siempre a un gran infarto transmural anteroseptal que al curar genera una extensa zona de tejido cicatrizal delgado, que se abomba paradójicamente en la sístole. Las complicaciones de los aneurismas ventriculares son: trombos murales, arritmias e insuficiencia cardíaca, pero es raro que la pared fibrótica se rompa.
- *Disfunción de los músculos papilares.* La regurgitación mitral postinfarto se debe casi siempre a la disfunción isquémica precoz de un músculo papilar y del miocardio subyacente sin rotura y, más tardíamente, a fibrosis y acortamiento del músculo papilar, o a dilatación ventricular.
- *Insuficiencia cardíaca tardía progresiva.*

La predisposición hacia una determinada complicación y el pronóstico del IM dependen principalmente del tamaño, la localización y la extensión transmural del infarto (es decir, del espesor de la pared miocárdica lesionada: subendocárdico o transmural). En los grandes infartos transmurales, son más probables el shock

cardiogénico, las arritmias y la insuficiencia cardíaca congestiva tardía. Los pacientes con infartos transmurales anteriores están más expuestos a sufrir roturas, expansión del infarto, trombos murales y aneurismas, y por tanto tienen una evolución clínica considerablemente peor que quienes padecen infartos inferiores (posteriores). Por el contrario, es más probable que los infartos transmurales posteriores se compliquen con bloqueos graves de la conducción, con afectación ventricular derecha, o con ambas cosas. En la superficie endocárdica de los infartos subendocárdicos pueden formarse trombos murales, pero son raras la pericarditis, las roturas y los aneurismas. Después de un IM agudo se producen muchos cambios estructurales dinámicos que mantienen el gasto cardíaco. Tanto la zona necrótica como las porciones sanas del ventrículo sufren cambios progresivos del tamaño, forma y espesor, que producen precozmente adelgazamiento parietal, curación, hipertrofia y dilatación, y formación tardía de un aneurisma, lo que en conjunto se llama *remodelación ventricular*. Verdaderamente, la hipertrofia compensadora inicial del miocardio respetado por el infarto es beneficiosa hemodinámicamente. Pero el efecto compensador de la remodelación puede ser superado por la expansión y el aneurisma ventricular, o por la depresión tardía de la función contráctil regional y global, secundaria a los cambios degenerativos del miocardio viable. La consecuencia de esto puede ser un deterioro tardío de la función ventricular.

El pronóstico del IM a largo plazo depende de muchos factores, siendo el más importante la calidad de la función ventricular izquierda y el grado de obstrucción de los vasos que nutren al miocardio viable. En general, la mortalidad total en el primer año es de alrededor del 30 %, cifra que incluye a quienes fallecen antes de llegar al hospital. A partir de ese momento, los que sobreviven tienen cada año una mortalidad del 3 al 4 %. Están pendientes de estudio los intentos de evitar el infarto en quienes nunca lo han sufrido todavía, procurando modificar los factores de riesgo (*prevención primaria*), o de evitar un nuevo infarto en quienes se han recuperado de un IM agudo (*prevención secundaria*).